

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1911-1912 — N° 11.

Travail du Laboratoire de Thérapeutique de l'Université de Lyon

LES CORPS ACÉTONIQUES

ET

L'ACÉTONURIE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 30 novembre 1911

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Marcel NIVIÈRE

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né à Marseille (Bouches-du-Rhône), le 5 juillet 1886.



A. MALOINE, ÉDITEUR

Rue de la Charité, 6
LYON

Rue de l'École-de-Médecine, 25
PARIS

1911

LES CORPS ACÉTONIQUES

ET

L'ACÉTONURIE

Travail du Laboratoire de Thérapeutique de l'Université de Lyon

LES CORPS ACÉTONIQUES

ET

L'ACÉTONURIE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 30 novembre 1911

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Marcel NIVIÈRE

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né à Marseille (Bouches-du-Rhône), le 3 juillet 1886.



A. MALOINE, ÉDITEUR

Rue de la Charité, 6
LYON

Rue de l'École-de-Médecine, 25
PARIS

1911

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
J. COURMONT ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE,
LÉPINE, PIERRET

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER. ROQUE. BARD. PONCET. JABOULAY. FABRE. ROLLET. NICOLAS. X...
Cliniques chirurgicales.	WEILL. POLLOSSON(A.). CLUZET. HUGOUNENQ MOREL. BEAUVISAGE. GUIART. TESTUT. RENAUT. MORAT. COLLET. COURMONT (P.). PAVIOT. POLLOSSON (M). X...
Clinique obstétricale et Accouchements.	LACASSAGNE. COURMONT (J.). PIC. FLORENCE.
Clinique ophtalmologique	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	
Clinique des maladies mentales	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies des femmes	
Physique médicale.	
Chimie médicale et pharmaceutique	
Chimie organique et Toxicologie.	
Matière médicale et Botanique.	
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	
Anatomie	
Anatomie générale et Histologie	
Physiologie	
Pathologie interne.	
Pathologie et Thérapeutique générales.	
Anatomie pathologique	
Médecine opératoire	
Médecine expérimentale et comparée.	
Médecine légale	
Hygiène.	
Thérapeutique.	
Pharmacologie.	

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire.	MM. DOYON. LANNOIS. VALLAS. ROCHET.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	
Pathologie externe.	
Maladies des voies urinaires	

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale.	MM. BARRAL, agrégé
Propédeutique chirurgicale.	BERARD, —
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN, —
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND, —
Accouchements	COMMANDEUR, —
Matière médicale.	MORFAU, —
Embryologie.	REGAUD, —
Anatomie topographique.	PATEL, —
Botanique.	BRETIN, —
Chirurgie expérimentale.	VILLARD, —
Clinique infantile	MOURQUAND —

AGRÉGÉS

MM. SAMBUC. REGAUD. COMMANDEUR. GAYET. NEVEU-LEMAIRE. PATEL.	MM. J. LEPINE. LESIEUR. MARTIN (Et.). LAROYENNE. VORON. NOGIER.	MM. LATARJET. BRETIN. LERICHE. THEVENOT. TAVERNIER. CADE.	MM. MOURQUAND. ARLOING (F.). GUILLEMARD.
--	---	---	---

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. PIC, Président; M. MOREL, Assesseur;

MM. Et. MARTIN et F^a ARLOING, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertation qui lui sont présentées doivent être considérées comme propre à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Je dédie ces pages en témoignage
de mon affection.

A MA TANTE

A MA SŒUR — A MES FRÈRES

AU DOCTEUR TH. PATTERSON

Médecin-major de 2^e classe des Troupes coloniales.

En témoignage de reconnaissance.

A MES AMIS

A MES MAÎTRES CIVILS ET MILITAIRES

A mon Président de Thèse :

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIC

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de médecine de Lyon,
Médecin des Hôpitaux.

Il nous a accueilli dans son laboratoire avec la plus grande bienveillance. Nous garderons le souvenir de son enseignement clinique si vivant et si précieux. Il nous fait aujourd'hui le grand honneur de présider notre thèse. Qu'il soit assuré de notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BONNAMOUR

Chef du laboratoire de Thérapeutique.

Il nous inspira le sujet de ce travail pour lequel il ne négligea ni ses conseils, ni son aide. Qu'il reçoive l'hommage de toute notre gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR IMBERT

Chef des travaux de Thérapeutique.

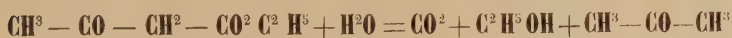
Qu'il nous soit permis de le remercier ici de l'intérêt qu'il a porté à notre travail et des nombreux conseils qu'il nous a donnés au cours de sa préparation.

INTRODUCTION

La présence dans les urines des acides β oxybutyrique, acétyl-acétique et de l'acétone constitue, en clinique, l'acétonurie.

Ces trois corps sont, à l'heure actuelle, chimiquement définis. L'acide β oxybutyrique est un corps à fonction acide et alcool secondaire, $\text{CH}^3\text{—CHOH—CH}^2\text{—CO}^2\text{H}$. L'acide acétyl acétique, corps à fonction acide et cétone a pour formule $\text{CH}^3\text{—CO—CH}^2\text{—CO}^2\text{H}$, et enfin le dernier et le plus commun, l'acétone, est une cétone, la diméthylcétone, $\text{CH}^3\text{—CO—CH}^3$.

Ces trois corps ne sont pas isolés les uns par rapport aux autres. Ils sont reliés de telle sorte que l'on peut passer de l'un à l'autre. En effet, si, en partant de l'acide butyrique, $\text{CH}^3\text{—CH}^2\text{—CH}^2\text{—COOH}$, on oxyde le chaînon β on a l'acide β oxybutyrique, $\text{CH}^3\text{—CHOH—CH}^2\text{—COOH}$. Si, enfin, dans cet acide, on remplace la fonction alcool secondaire par une fonction cétone, on a l'acide acétyl-acétique. Pour passer de ce dernier corps à l'acétone, on saponifiera par les acides étendus un des éthers de l'acide acétyl-acétique, et par perte d'acide carbonique on aura la cétone correspondante. Ainsi, l'acéto-acétate d'éthyle chauffé avec de l'acide sulfurique étendu donne l'acétone.



Ceci nous prouve donc les relations chimiques qui exis-

tent entre ces divers corps, et la chose aura son importance quand nous étudierons leur évolution dans l'organisme.

L'étude de ces corps au point de vue de leur rôle pathologique est déjà assez ancienne. C'est Petters, le premier, qui, en 1857, fut frappé de l'odeur d'acétone que présentaient l'urine et l'haleine de certains diabétiques. En 1860, Kaulich édifie une théorie de l'acétonémie et relie la production d'acétone aux affections du tube digestif. Kussmaul, en 1873, étudie le coma diabétique et le rattache à l'acétonémie en se basant sur l'expérimentation, mais ce fait est rejeté par Frerichs (1883), puis par Jaccoud. Avec von Jacksch apparaît la notion de l'acétonurie en dehors du diabète, et de l'acétonurie physiologique. Penzoldt revient à l'origine acétonique du coma diabétique. Baginsky note la facilité avec laquelle les enfants font de l'acétone, notamment au cours des convulsions. Romme combat l'acétonurie physiologique, il rattache la production d'acétone aux processus fébriles. Puis, les travaux s'accumulent si nombreux, qu'on ne peut tous les citer. Marro note l'acétonurie après la peur; Lustig et Oddi montrent le rôle du système nerveux dans la production d'acétone, le premier par ablation du plexus cœliaque, le second par piqûre du plancher du 4^e ventricule.

Mais tous ces auteurs n'avaient fait que constater le phénomène et n'avaient pu en découvrir les causes intimes. Avec Minkowski, Naunyn, Magnus Lévy, les professeurs Hugoumenq et Lépine, etc., la chimie et l'expérimentation essayent de résoudre ces trois questions : Quelle est l'origine chimique des corps acétoniques ?

(Ces derniers auteurs montrent, en effet, le rôle grandissant des autres corps acétoniques dans les processus pathologiques.) Où se forment et se détruisent ces corps dans l'organisme ? Quelle est la cause pathologique qui amène leur apparition dans le sang et dans l'urine ?

Mais, même après les remarquables travaux de ces maîtres, beaucoup d'obscurité restait encore. Sur le processus lui-même un grand nombre de travaux parus ces cinq dernières années sont venus nous apporter les résultats les plus précieux. Ces travaux sont ceux notamment d'Emden et de ses collaborateurs, dont les recherches nous ont permis de serrer de si près la combustion des acides gras dans l'organisme, et cela presque jusqu'en leurs ultimes produits de dédoublement, l'eau et l'acide carbonique.

C'est le résultat de toutes ces recherches, dont nous avons voulu d'abord présenter un exposé synthétique dans ce travail. De plus, notre intention et le but de nos expériences ont été :

1° De définir la valeur clinique de l'acétonurie, en nous appuyant sur les données de l'observation et de l'expérimentation.

2° D'essayer de mettre en lumière l'origine chimique des corps acétoniques, leur lieu de formation et de destruction chez le sujet normal et chez le sujet malade.

3° Les causes qui président à l'apparition de ces corps en quantité anormale dans le sang et dans l'urine.

Nous terminerons cette étude par quelques considérations sur les conséquences qu'entraînent, au point de vue clinique et thérapeutique, les notions modernes sur les corps acétoniques.

CHAPITRE PREMIER

Les Réactifs chimiques des Corps acétoniques. L'Acétonurie pathologique et physiologique.

LES RÉACTIFS. — Pour déceler dans l'urine les corps acétoniques, les réactifs que nous avons à notre disposition sont légion. Mais, ici, nous ne voulons pas tous les passer en revue, nous nous contenterons d'indiquer seulement, avec quelques détails, ceux qui peuvent donner, au lit du malade, des renseignements suffisamment précis au clinicien.

RECHERCHE DE L'ACÉTONE. — A ce point de vue, nous ne retiendrons que les quatre réactifs de Lieben, Denigés, Penzoldt et enfin le réactif de Legal, modifié par M. Imbert.

Réactif de Lieben. — On prend 20 cc. d'urine ou bien on recueille les 20 premiers cc. de liquide qui passent par distillation de 250 cc. d'urine. On y ajoute un peu de la solution iodo-iodurée ainsi faite :

Iode.....	2 gr. 5
Iodure de K.....	4 gr.
Eau q.s. pour	10 cc.

puis quelques gouttes de solution de soude binormale, 80 grammes dans 1 litre d'eau. On obtient un précipité, et, après quelques instants, on aperçoit au fond du tube des cristaux jaunes, d'odeur safranée, qui, portés sous le microscope, présentent l'aspect de feuilles de fougère; ce sont des cristaux d'iodoforme. Cette réaction, qui se produit encore avec l'alcool, l'éther, le saccharose, le glucose, la gomme, les albuminoïdes, etc., est sensible, mais assez délicate à exécuter.

Réaction de Denigés. — On prend 10 cc. d'urine, on y ajoute 10 cc. de sulfate mercurique acide préparé avec :

Oxyde rouge de mercure	5 gr.
Acide sulfurique pur ...	20 cc.
Eau distillée, q.s. pour . .	100 cc.

Le mélange d'urine et de réactif est bien agité, laissé en contact pendant trois minutes, puis filtré dans un tube à essais. On porte le tube dans un bain d'eau bouillante; si, entre une et quatre minutes, le liquide se trouble, ou s'il forme un précipité blanc, l'urine peut être déclarée renfermer de l'acétone à dose anormale.

Si, comme pour le Lieben, on opère après distillation, on pourra arriver à déceler 0,10 d'acétone par litre, ce qui donne une sensibilité de 1 pour 10.000.

Réaction de Penzoldt. — Cette réaction a été signalée en 1882 par Baeyer et Drewsen. On opère de la façon suivante : à quelques cc. de liquide acétonique on ajoute quelques cristaux d'aldéhyde benzoïque ortho-nitrée, puis on alcalinise franchement par IV ou V gouttes de lessive de soude au quart. On chauffe légèrement. En présence

d'acétone, le liquide jaunit fortement, puis verdit, puis bleuit, par formation d'indigotine, qu'on dissout dans le chloroforme qui se colore en bleu. Cette réaction est excellente, nette, facile à exécuter. Elle n'a qu'un inconvénient, c'est que sa sensibilité n'est que de 1 pour 250. MM. Porcher et Hervieux préconisent cette réaction de préférence à celle de MM. Imbert et Bonnamour, qui présente, d'après eux, les inconvénients des réactions colorimétriques. Mais celle-ci est aussi colorimétrique.

Réaction de Legal, modifiée par MM. Imbert et Bonnamour. — M. Denigés lui-même avoue que la réaction de Legal est la plus sensible des réactions chimiques qui permettent de déceler l'acétone. Malheureusement, le réactif de Legal s'altère facilement. Le *modus operandi* est simple : à 5 cc. d'urine ajouter quelques gouttes de solution récente de nitroprussiate de soude, puis un peu de lessive de soude, puis un excès d'acide acétique pour saturer la soude. Si l'urine renferme de l'acétone en quantité notable, il se produit une coloration rouge violacé. MM. Imbert et Bonnamour modifient ainsi la réaction de Legal : ils préparent le réactif suivant :

Acide acétique glacial. . . .	10 gr.
Solution de nitroprussiate	
de soude au 1/10.	10 cc.

réactif qui, dans un flacon jaune, s'est conservé huit mois sans altération. Et ils opèrent comme suit :

On met 15 cc. d'urine dans dans un tube à essai et on ajoute 20 gouttes du réactif. On mélange, puis on fait glisser à la surface 20 gouttes d'ammoniaque à 22° Baumé. A la surface de séparation apparaît un disque violet,

d'autant plus marqué que la teneur de l'urine en acétone est plus grande. Réaction facile à faire, d'une sensibilité très suffisante en clinique, puisqu'elle est égale à 1 pour 2.000.

Avec les trois réactions de Denigés, Legal-Imbert, Penzoldt, on peut apprécier grossièrement la quantité d'acétone que contient une urine. Il existe pourtant un procédé de dosage assez précis, et qui est à la portée de tous les cliniciens, c'est le procédé colorimétrique suivant :

D'après *Blarez*, on défèque l'urine par 1/10 de sous-acétate de plomb. On en prend 6 cc., on ajoute 1 cc. de solution de nitroprussiate de soude, 0 cc. 5 de lessive de soude et 2 cc. d'acide acétique au 1/3. Le tube étant plongé dans l'eau froide, pour éviter l'élévation thermique qui modifierait la coloration. On refait une opération analogue au moyen d'une solution titrée et aqueuse d'acétone à 0 gr. 50 p. 110 cc.

Au bout de quelques minutes, on compare les colorations des deux liquides au colorimètre, la seconde solution servant d'étalon, en tenant compte de ce fait que lorsque les colorations sont d'égale intensité, les quantités d'acétone sont inversement proportionnelles à l'épaisseur des couches traversées.

Soit e l'épaisseur du tube témoin à 5 p. 1.000 d'acétone, h celle du tube dont on cherche la quantité d'acétone, x celle-ci par litre, on a :

$$\frac{e}{h} = \frac{x}{5 \text{ gr.}} \text{ et } x = \frac{5 \times e}{h}$$

On voit que ce procédé, qui n'exige qu'un colorimètre, est simple et suffisamment précis pour donner des renseignements utiles en clinique. Lorsqu'on aura besoin d'une

appréciation plus grande, il faudra faire appel à un chimiste, car, soit le procédé de Messinger-Jolles, qui repose sur l'évaluation par le procédé volumétrique de la quantité d'iode qui, dans la réaction de Lieben, ne sert pas à la formation d'iodoforme, soit le procédé de Krammer qui repose sur l'évaluation pondérale de la quantité d'iodoforme formée par une quantité donnée d'acétone (58 gr. d'acétone fournissant 394 gr. d'iodoforme), ne sont pas à la portée du clinicien.

RECHERCHE DE L'ACIDE ACÉTYL-ACÉTIQUE. — Cette recherche est très importante, car, comme l'a vu Blum, les urines recueillies fraîchement contiennent de l'acide acétyl-acétique jusqu'à 95 p. 100 de la quantité totale d'acétone; donc, l'acétone, produit de décomposition de l'acide acétyl-acétique se forme en dehors de l'organisme, c'est-à-dire dans l'urine abandonnée à l'air.

L'acide acétyl-acétique est décelé par la réaction de *Gehhardt*, qui ne caractérise pas l'acétone, comme le croient beaucoup de médecins. On ajoute à l'urine quelques gouttes de perchlorure de fer en solution officinale; l'urine qui contient de l'acide acétyl-acétique prend une coloration rouge bordeaux. Cette coloration disparaît quand on chauffe et n'apparaît pas si l'urine a été préalablement chauffée. Comme causes d'erreur, savoir que l'antipyrine, les phénols, l'acide salicylique et surtout l'acide acétique, donnent une coloration analogue. M. le docteur *Imbert* utilise la réaction de *Gehhardt* de la façon suivante : l'urine incriminée est étendue de 3 à 4 fois son volume d'eau. Dans cette dilution, on verse goutte à goutte de la solution de perchlorure de fer à 1/10.

L'urine normale, contenant même de l'acétone, donne un précipité nuageux blanc.

L'urine contenant une trace d'acide acétyl-acétique (0,10 p. 1.000) donne un précipité nuageux nettement noir violacé très net. Ce procédé est cliniquement très facile à appliquer et sa sensibilité à l'œil est beaucoup plus grande que par le procédé primitif.

Stuart Hart (*Arch. of Int. Med.*, 15 mars 1911) a proposé un dosage de l'acide acétyl-acétique reposant sur l'évaluation colorimétrique de la réaction de Gehhardt. Voici comment il opère. On emploie deux solutions :

1° Une solution étalon, consistant en éther acétique 1 cc., alcool 25 cc., eau distillée q.s. pour 1 litre.

2° Une solution de perchlorure de fer : 100 grammes dissous dans 100 cc. d'eau distillée.

On prend 2 tubes à expériences d'égal calibre, on met dans l'un 10 cc. de la solution étalon et dans l'autre 10 cc. de la solution à examiner. On ajoute dans chacun 10 cc. de la solution de perchlorure de fer; on laisse reposer deux minutes pour permettre à la réaction de se produire complètement, et on compare la teinte des 2 tubes, en les examinant par transparence. si le tube contenant la solution étalon est de nuance plus claire que l'autre, on dilue le contenu de celui-ci jusqu'à égalité de teintes, en notant le volume d'eau qu'il a été nécessaire d'ajouter. On obtient ainsi ce qu'on peut appeler l'indice d'acidose par litre, conformément au tableau suivant :

Vol. de la dilution d'urine	Indice d'acidose par litre
—	—
10 cc.	1
15 cc.	1,5

Vol. de la dilution d'urine	Indice d'acidose par litre
—	—
20 cc.	2
50 cc.	5
100 cc.	10

Pour obtenir l'indice d'acide exact on multiplie par le nombre de litres d'urine éliminés en vingt-quatre heures. Les résultats obtenus dans 41 cas d'acidose, par la méthode de Hart, ont montré un parallélisme frappant entre les diverses courbes obtenues par cette méthode et les méthodes plus scientifiques de dosage de l'acétone, Messinger Huppert, Stadelmann Follin.

Ce procédé assez simple est donc suffisamment précis et les services qu'il peut rendre sont considérables.

RECHERCHE DE L'ACIDE β OXYBUTYRIQUE. — Nous n'indiquerons que la recherche polarimétrique, qui permet en même temps son dosage. L'acide β oxybutyrique est fortement lévogyre; c'est cette propriété que l'on utilise. Si les urines ne contiennent pas de sucre, on les décolore au noir animal, et on les examine au polarimètre dans un tube de 20 centimètres : une division lévogyre saccharimétrique correspond à 4,64 d'acide β oxybutyrique par litre. Si les urines contiennent du sucre, il faudra le doser et tenir compte de la valeur de sa déviation, soit ds . Si la déviation totale est Dt , la déviation due à l'acide β oxybutyrique da sera $da = Dt - ds$, nombre qui, multiplié par 4,64, donnera le volume par litre en acide β oxybutyrique.

L'acétonurie pathologique et physiologique.— Avec ces quelques réactifs, le clinicien a des moyens simples et

faciles de rechercher dans tous les cas et même de doser avec une approximation suffisante en clinique les trois corps acétoniques. En effet, la recherche de ces corps doit devenir courante à l'heure actuelle. Ce n'est plus seulement dans le coma diabétique que l'on a l'occasion de constater dans l'urine des malades la présence d'un des corps acétoniques, c'est dans presque tous les états pathologiques. Et l'on peut dire qu'il suffit de chercher l'acétone pour la trouver; la chose est si vraie, que les auteurs qui ont eu l'occasion de le faire, y ont réussi presque constamment.

Les premiers auteurs, Petters Kaulich, Talamon, Jacksch, l'ont rencontrée dans les fièvres éruptives. Armand Beauvy, dans sa thèse (1904), donne les résultats suivants : dans l'érysipèle, sa présence fut constatée 8 fois sur 8 cas, 1 fois sur 2 cas dans la variole, 2 fois sur 3 varicelles, 2 fois sur 2 typhoïdes, dans 6 cas de pneumonie la réaction fut toujours positive. Il en fut de même dans 24 cas de rougeole et dans 12 cas de scarlatine. Dans cette dernière maladie, Proskauer l'a rencontrée dans tous les cas. Harris, dans 197 cas, l'a trouvée 167 fois. Ce dernier auteur obtint une proportion de 90 p. 100 de cas positifs dans 96 cas de diphtérie chez l'enfant. La proportion ne fut que de 54 p. 100 sur 15 cas observés chez l'adulte. En dehors de ces affections, l'acétonurie a été présente dans des états pathologiques aussi variés que nombreux : cachexie cancéreuse, méningite, paludisme, rhumatisme articulaire aigu, rage, dans les intoxications les plus diverses, mais celles touchant le foie surtout, chloroforme, phosphore. Dans les affections convulsivantes des centres nerveux, etc.

Au premier abord, une telle abondance d'affections si discordantes ne paraît donner aucune indication sur la valeur de l'acétonurie. En examinant de près tous les cas, on peut dire que, s'il y a de l'acétonurie chez presque tous les malades, c'est que son apparition est liée à un état commun à tous les malades : l'inanition. Et le rôle du jeûne est tel, que les maladies où l'acétonurie est fréquente sont celles où une diète sévère est de règle. La fièvre vient ajouter peut-être son rôle, mais aussi plus sûrement l'intoxication de l'organisme, principalement de ses glandes antitoxiques, le foie surtout. Aussi voyons-nous l'acétonurie apparaître quand le foie est touché au point de vue de son intégrité fonctionnelle : abcès du foie, cholémie familiale, intoxication phosphorée, anesthésie chloroformique (qui unit l'action du jeûne à celle de l'intoxication hépatique) et même les auto-intoxications intestinales, qui retentissent sur le foie. Il existe un syndrome appelé vomissements avec acétonémie, qui a fait l'objet de travaux nombreux, caractérisé par des vomissements d'une fréquence assez grande, à odeur acétonémique; les malades qui en sont atteints ont une acétonurie intense. Comby, Ceard, Guérin concluent qu'un tel syndrome est du au terrain, à la constipation, d'où auto-intoxication, à l'insuffisance du foie. Celui-ci, disent ces auteurs, est gros et douloureux, les malades présentent les signes de petite insuffisance hépatique.

Le rôle de l'insuffisance hépatique est considérable. Mais le foie peut être malade sans être insuffisant: ainsi, dans les cirrhoses au début. Nous avons recherché l'acétonurie chez des cirrhotiques au début, nous ne l'avons pas rencontrée, parce que, dans ces cas, le foie n'était pas

encore insuffisant. Aussi pouvons-nous dire, avec Romme, Beauvy, Mauban, que l'acétonurie est d'une extrême fréquence dans les états aigus fébriles, surtout chez les enfants. Et aux causes qu'invoquent ces auteurs, élévation thermique, troubles digestifs et inanition, nous en ajouterons une autre, qui nous paraît de la plus haute importance : l'insuffisance hépatique; mais nous reviendrons plus loin sur cette question.

Pour ce qui est de l'inanition, nous voulons montrer de suite son rôle, quitte à le définir plus tard. Sur le sujet sain lui-même, le jeûne a montré son action prépondérante. Le fameux Cetti, durant son jeûne, éliminait 0,50 d'acétone par jour. Chez l'animal, voici deux expériences qui prouvent de façon irréfutable l'effet du jeûne.

EXPÉRIENCE I (personnelle).

Un lapin de 2 kilos est mis au jeûne absolu pendant huit jours. L'acétone apparaît le quatrième jour (réaction de Lieben). L'acide acétyl-acétique paraît le cinquième et va en augmentant jusqu'au huitième, persistant même après la reprise de l'alimentation, alors que l'acétone est restée faible durant les quatre derniers jours de jeûne et a disparu avec la reprise de l'alimentation.

EXPÉRIENCE II (personnelle).

Un chien de 15 kilos est mis au jeûne. L'acétone apparaît faiblement le quatrième jour (réaction Legal-Imbert), ainsi que l'acide acétyl-acétique. Celui-ci augmente jusqu'au sixième jour, où nous cessons le jeûne. L'acétone est restée en quantité faible.

L'acétonurie ne s'observe pas seulement chez les individus malades ou à jeun, elle s'observerait aussi chez l'homme normal. Cette question qui est celle de l'acétonurie physiologique, a été très discutée. C'est von Jacksch qui a introduit cette notion dans la science. Les chiffres qui ont été donnés ensuite par les divers auteurs sont assez variables. Nous n'en citerons que quelques-uns.

Engel, Argenson évaluent l'acétonurie à 0 gr. 018 d'acétone par litre d'urine. Pour Azémar, qui l'a recherchée chez le chien et le lapin, elle est normalement indosable et ne dépasse pas 0 gr. 003 après le jeûne. Mayer donne comme chiffres 0 gr. 01 à 0 gr. 02 par vingt-quatre heures, soit 3/10 de milligramme par kilo du poids du corps. Lambling dit que l'excrétion urinaire d'acétone est de 10 à 30 milligrammes par vingt-quatre heures, et 30 à 80 milligrammes dans le même temps s'échappent par l'air expiré.

En 1905, Mauban, dans une thèse très documentée, conclut que l'acétonurie physiologique est un fait qui n'est pas absolument démontré, quoique vraisemblable. Mais qu'en tout cas les chiffres donnés par Jacksch, Engel, Argenson paraissent un peu exagérés. Sur 11 dosages qu'il a pratiqués sur son urine, après distillation de 200 cc. à 100°, il a trouvé la réaction de Lieben positive dans 6 cas, et la réaction a surtout été nette 2 fois : une fois après le jeûne de quinze heures, l'autre fois de quatorze heures. Personnellement, nous l'avons recherchée sur nous-même sans distillation par le réactif Imbert et par le réactif Denigés. Jamais nous n'avons pu la déceler. Après distillation, nous l'avons recherchée 5 fois et la réaction d'Imbert ne fut faiblement positive qu'une

fois, et encore après une journée fatigante et un demi-jeûne.

Ainsi l'acétonurie physiologique existe, mais la quantité d'acétone décelable ne l'est pas sans distillation préalable. Donc, toute acétonurie décelable par une simple réaction sur l'urine non distillée indique un trouble dans les échanges nutritifs de l'organisme, trouble qui peut n'être, comme nous l'avons déjà dit, que le résultat de l'inanition hydrocarbonée.

Quant aux acides acétyl-acétique et β oxybutyrique, ils font défaut dans l'urine des sujets sains, contenant même 0,61 d'acétone pro die (Schwartz).

CHAPITRE II

L'origine chimique des Corps acétoniques.

La présence dans l'organisme des corps acétoniques soulève un autre problème de la plus haute importance : aux dépens de quelles substances se forment ces corps. Faut-il rapporter leur présence aux hydrocarbonés, aux graisses, aux protéiques ?

SUCRES ET ACÉTONE. — La première pensée qui vint aux auteurs qui s'occupèrent de la question fut d'accuser le glycose d'être l'origine de l'acétone. La coexistence de l'acétonurie avec la glycosurie chez les diabétiques les y portait. Le premier, Kaulisch, déclarait que le sucre, en fermentant sous l'influence des levûres intestinales, *sarcina ventriculi*, *torula cerevisi*, donnait de l'acétone. La chose était acceptable, puisque Schardinger décrit le *bacillus macerans* et Bréaudat le *bacillus violarius aceticus*, trouvé dans les eaux d'alimentation de Saïgon, comme capables de faire de l'acétone aux dépens des hydrocarbonés. Quoi qu'il en soit, il existe quelques observations qui sembleraient démontrer que les hydrates de carbone ont pu augmenter la production des corps acétoniques. Elischer, entre autres, cite le cas

d'un malade qui, pendant neuf jours sans hydrates de carbone, rendait 36 grammes de sucre et 2 milligrammes d'acétone. Pendant une deuxième période de cinq jours, où il ingérait 50 à 100 grammes de pain, le glycose s'est élevé à 82 grammes et l'acétone à 4 milligrammes. Pour expliquer ces faits, il existe deux théories.

La première, émise par Magnus Lévy, établit que normalement le glycose, en brûlant, donne CO^2 et H^2O , mais que, dans le diabète, il y a combustion incomplète; le sucre se dédouble en deux molécules d'acide lactique; celui-ci à son tour donne de l'acide formique et de l'aldéhyde acétique qui, par condensation, donne naissance à un aldol, lequel se transforme en aldéhyde crotonique, qui, par hydratation, donne de l'acide butyrique; on a vu au début comment l'acide β oxybutyrique dérivait de ce corps.

Le professeur Hugounenq explique la chose plus simplement : le sucre se transforme en alcool, celui-ci en aldéhyde, qui, en se combinant à lui-même, donne un aldol qui aboutit comme précédemment à l'acide β oxybutyrique.

Ces deux théories peuvent se résumer ainsi : Dans ces cas, le sucre s'est transformé en acide butyrique; on sait, en effet, que le glucose se transforme facilement par fermentation en acide butyrique, c'est même un mode de préparation chimique de cet acide, qui est très cétogène. Ces faits prouvent que pour donner de l'acétone, le sucre a besoin d'une transformation préalable en acide gras. Cette transformation peut s'observer, mais elle est assez rare, car l'origine hydrocarbonée des corps acétoniques n'existe pas, et M. le professeur Hugounenq a dit

lui-même (*Lyon Médical*, juin 1900), « on commet une erreur quand on rapporte à une combustion incomplète ou anormalement viciée du sucre la formation de l'acide β oxybutyrique ».

Les troubles de la consommation du glycose n'entraînent pas forcément l'acétonurie, tant que l'organisme a du sucre à sa disposition. Ainsi, il y a des glycosuries sans acétonurie. La glycosurie alimentaire, les diabètes sans acétonurie, les glycosuries toxiques, comme nous avons pu le vérifier nous-même dans un certain nombre d'expériences.

	Sucre	Acétone	Ac. acétyl. acétique
Intoxication par CO (moineau).....	traces	0	0
Injection de 0 gr. 30 d'acétate de théo- cine sodique (lapin).....	abondant	0	0
Injection de 50 gr. de lactose (lapin)..<	abondant	0	0
Injection de 1 cc. d'une solution de phloridzine à 2‰ (chien).....	abondant	0	0

L. Azémar avait constaté qu'une ingestion journalière de 2 grammes de phloridzine donnait 1 gr. 087 d'acétone à un chien de 13 kilos 330, probablement après épuisement de ses réserves sucrées.

Injection de 10 cc. d'une solution de chloryd. d'adrénaline à 1/1000 (chien).....	1 ^{er} jour	6 gr.	0	0
	2 ^e jour	6 gr.	9	0
	3 ^e jour	7 gr.	0	0
Injection de 1/2 cc. de sol. à 1/1000 de strychnine (grenouille)		traces	très	+

Ce dernier cas aura son explication plus loin.

Il y a enfin des acétonuries sans glycosurie; il suffit

de rappeler les états morbides où la chose se voit. Etats fébriles, troubles digestifs, maladies infectieuses, scarlatine, etc. M. le professeur Teissier en a signalé quelques cas fort intéressants dans le *Lyon Médical* du 23 août 1908. Mais, dans ces cas, la glycosurie s'installa plus tard et les malades devinrent diabétiques.

Mais non seulement le sucre n'est pour rien dans l'origine des corps acétoniques, mais il est encore antikétogène. L'expérience clinique nous a appris que l'acétonurie apparaît dans l'inanition hydrocarbonée; l'expérimentation nous montre que si, chez un sujet sain, on détermine expérimentalement de l'acétonurie par un régime exclusivement gras, il suffit de l'addition d'hydrates de carbone pour la faire cesser (Schumann, Leclercq). Il en est de même chez un acétonurique diabétique qui aura vu s'installer son acétonurie à la suite d'un régime le privant d'hydrates de carbone comme l'a particulièrement montré le professeur Lépine. Enfin, dans le jeûne, l'acétonurie n'apparaît qu'au bout de quelques jours, quand l'organisme a consommé ses hydrates de carbone; on en a la preuve dans l'expérience suivante citée par Roger : On met un chien au jeûne; quand apparaît l'acétonurie, on le sacrifie; si l'on cherche alors le glucose dans ses organes, foie, muscles, etc., on n'en trouve pas.

GRAISSES ET ACÉTONE. — Ainsi donc, les corps acétoniques ne peuvent dériver que des graisses ou des protéiques ou des deux à la fois. Ils apparaissent dans l'organisme quand celui-ci, ne pouvant plus utiliser les hydrates de carbone, et ayant besoin de calories pour vivre, fait appel à l'énergie fournie par les graisses et les pro-

téiques. Voyons donc ce qui se passe chez l'animal ou chez l'homme qui n'a plus d'hydrates de carbone à sa disposition. C'est le cas du jeûne. Or, dans ce cas, les expériences des physiologistes nous ont montré que :

La proportion d'énergie fournie par les protéiques n'est pas considérablement modifiée par l'inanition.

A mesure que se prolonge le jeûne, la part des protéiques diminue, la part des graisses augmente dans la fourniture de l'énergie.

Normalement, l'organisme emprunte son énergie, 17,4 p. 100 aux protéiques, 17,8 p. 100 aux graisses, 64,8 p. 100 aux hydrates de carbone. Dans le jeûne, on a obtenu les résultats suivants : la quantité d'énergie est fournie :

1^{er} jour, par les graisses 80,2 p. 100, par les protéiques 19,8 p. 100; 5^e jour, par les graisses 84,2 p. 100, par les protéiques 15,2 p. 100; 10^e jour, par les graisses 86,2 p. 100, par les protéiques 13,8 p. 100.

On peut donc dire que l'organisme qui jeûne emprunte la majeure partie de ses calories aux graisses et que les protéiques détruits vont en diminuant à mesure que le jeûne se prolonge, pour être en quantité inférieure à ce qu'ils sont normalement. Or, dans le jeûne, au bout de quatre ou cinq jours, suivant les sujets, et ce laps de temps correspond à la consommation des réserves hydrocarbonées de l'organisme, nous voyons apparaître l'acétone, puis l'acide acétyl-acétique, enfin l'acide β oxybutyrique. Par conséquent, l'apparition de ces corps marche avec la consommation de la graisse.

Nous en avons une autre preuve dans ce qui se passe dans le travail musculaire. Là, les graisses sont consommées après les hydrocarbures bien entendu, et quand il

y a travail musculaire excessif, c'est-à-dire aboutissant à leur consommation, l'acétonurie apparaît. Les deux expériences suivantes le montrent.

EXPÉRIENCE I (d'après Arthus).

On prend trois lots de grenouilles semblables. Les unes (A) sont tétanisées jusqu'à épuisement, la circulation sanguine étant suspendue. Les autres (B) sont tétanisées comme les précédentes, la circulation sanguine étant conservée. Les dernières (C) sont curarisées, la circulation sanguine étant conservée. En faisant agir l'acide osmique sur les muscles de ces grenouilles, on constate que les muscles A ne se colorent pas, les muscles B ont une teinte légèrement noirâtre, que les muscles C sont entièrement noirs. Donc, la graisse des muscles a été consommée pendant la contraction.

EXPÉRIENCE II (personnelle).

On prend trois grenouilles et on leur injecte une demi-séringue de Pravaz d'une solution de strychnine au 1/1000, après les avoir sondées, et avoir constaté que leur urine ne contient ni sucre, ni acétone. Au bout d'une demi-heure ou plus tôt, ces grenouilles présentent des convulsions, puis un tétanos strychnique qui dure de trois à cinq heures. Si, au bout de deux heures, on les sonde, et qu'on recueille de l'urine, celle-ci contient du sucre et très nettement de l'acétone (réaction de Legal-Imbert très positive). La chose peut s'expliquer ainsi : le travail musculaire a épuisé rapidement les réserves sucrées, d'autant plus vite que la strychnine a produit de la glycosurie, et a emprunté son énergie aux graisses ; comme dans l'expérience précédente, l'acétonurie est alors apparue.

Ces expériences prouvent que l'acétone apparaît quand l'organisme consomme anormalement de la graisse, mais ne prouvent pas que les corps acétoniques proviennent de celle-ci. Pour résoudre cette question, il faut voir comment l'apport de graisses fait varier la production des corps acétoniques.

Le jeûneur Succi était gras avant le jeûne; chez lui, l'acétonurie apparut rapidement (3^e jour). Schumann-Leclercq détermine de l'acétonurie chez un sujet par un régime exclusivement gras. Le professeur Lépine déclare que l'ingestion des graisses, même en excès, n'augmente pas l'acétonurie physiologique. Cela ne prouve rien, puisque le sujet a des hydrates de carbone à sa disposition. Ce qu'il faut savoir, c'est l'influence du régime gras pur chez le diabétique. Schwartz a noté : dans un cas, 330 gr. de graisses donnés en une fois, ont augmenté l'acétone urinaire, le premier jour de 4 milligr. 2, le second de 2 milligr. 5, le troisième de 1 milligr. 7. Une dose journalière de 200 grammes de graisse de bœuf, continuée pendant trois jours, a élevé l'excrétion de l'acétone, le premier jour de 1 gr. 06 à 2 gr. 03, et le second jour à 2 gr. 04. Il y a d'ailleurs chez le diabétique des différences qui sont dues à deux facteurs. Le premier à ce que tous les diabétiques ne se ressemblent pas au point de vue de leur pouvoir de consommation hydrocarbonée; le second que tous les corps gras ne se ressemblent pas au point de vue de leur pouvoir cétogène. On sait que le beurre est particulièrement cétogène. La présence de l'acide butyrique dans cet aliment et le voisinage chimique de ce corps avec l'acide β oxybutyrique expliquent ce fait.

Mais, pour prouver le rôle de ces corps gras dans la formation des corps acétoniques, nous avons des expériences plus précises. Ascoli et Pretti, expérimentant sur eux-mêmes, constatent une augmentation de l'excrétion acétonique physiologique pendant le jeûne hydrocarboné. Pendant ce jeûne, remplaçant, en outre, les protéiques ingérés par des graisses, ils constatent que l'acétonurie est beaucoup plus intense. Par contre, l'addition d'hydrates de carbone diminue l'acétonurie, l'addition de protéiques agit de même.

Donc l'alimentation grasse augmente l'acétonurie.

Une expérience plus précise est due à Ferrannini : cet auteur a montré que l'ingestion hypodermique à un lapin de 5 à 10 cc. d'une solution aqueuse à 50 p. 100 de butyrate de soude provoque chez cet animal une acétonurie qui augmente parallèlement aux doses de butyrate injectées et persiste pendant quelques jours consécutifs à la suppression de l'injection.

Roger cite l'expérience suivante : chez un chien rendu diabétique par la phloridzine, on donne un régime composé de viande et d'hydrates de carbone. Les urines ne renferment qu'une quantité insignifiante d'acétone. Ce corps diminue encore si on ajoute un peu de graisses (il ne dit pas lesquelles). Mais si l'on fait ingérer 2 grammes d'acide butyrique neutralisé par la soude, l'excrétion d'acétone s'élève aussitôt. Quant à l'exemple d'Embden, on fait passer par circulation artificielle dans le foie d'un chien (surtout si l'animal est dépancréaté) des graisses ou des acides gras (butyrique, caproïque, caprylique, caprique, etc.), l'acide acétyl-acétique prend naissance. Les recherches de MM. Blum et Baer sur les diabétiques avec

acidose, puis sur des chiens, enfin celles de Gunnar Forssner, ont confirmé absolument cette manière de voir.

Donc les corps gras sont à l'origine des corps acétoniques. Et, au point de vue chimique, voici les conclusions de Blum :

Les acides acétyl-acétique et β oxybutyrique sont des acides de la série grasse. Les acides gras qui, dans l'organisme, les forment sont :

I. *Les acides gras saturés, qui doivent contenir au moins quatre atomes de carbone et en nombre pair.* Ce sont les acides des graisses, du beurre. La transformation en corps acétoniques se fait par une oxydation ou une série d'oxydations en position β : acide butyrique, caprique.

II. *Les acides gras saturés à nombre impairs d'atomes de carbone* ne fournissent pas de corps acétoniques : acide valérianique.

III. *Les acides gras non saturés à nombre impair d'atomes de carbone.* Ceux-ci donnent des corps acétoniques par hydrolyse. Ex. : acide crotonique.

IV. *Les acides gras à chaînes latérales ou bifurquées,* qui dérivent des acides aminés, concourent également à la formation des corps acétoniques. Ex. : l'acide isovalérianique dérivé de la leucine.

Ainsi donc, l'observation clinique, l'expérimentation sur l'animal, les circulations artificielles de foie, les réac-

tions chimiques in vitro, concordent pour nous montrer le rôle des graisses dans la formation des corps acétoniques, et le rôle de certaines d'entre elles.

PROTÉIQUES ET ACÉTONE. — Pour ce qui est des albuminoïdes, la lumière ne s'est faite sur leur rôle que dans ces toutes dernières années.

Nous savons, en effet, que l'hydrolyse des matières albuminoïdes donne deux fractions distinctes :

- a) Des composés de peptones et d'albumoses;
- b) Des composés de mono et diamines.

Ce sont ces derniers corps qui vont concourir à la formation des corps acétoniques.

Les ingestions d'amino-acides, les circulations artificielles, les injections avaient montré, entre les mains de Borchardt, Lange, Neubauer, l'augmentation de l'acétonurie chez l'individu ou l'animal en expérience. Mais, au début, les résultats furent contradictoires. Tandis que l'injection de 0,50 de leucine dans le sang donne de l'acétonurie, l'ingestion de glycocolle, d'acide aspartique n'en détermine pas. Il y a donc des amino-acides cétoplastiques, et d'autres non cétoplastiques. Et la chimie nous a montré (recherches d'Embden et de ses collaborateurs) que ne sont cétoplastiques que les amino-acides qui se transformeraient en acides gras à nombres pairs d'atomes de carbone, ceux-ci capables à leur tour de subir la β oxydation. Cette transformation se fait pour les amino-acides en perdant par oxydation 1 atome de carbone. L'acide aminé est transformé d'abord en imino-acide, puis en acide cétonique, qui, par perte d'acide carbonique, donne l'acide gras avec 1 atome en moins. Ainsi

la d. et la r. leucine, la l. tyrosine, la r. phénylalanine sont céto-gènes.

Ceci explique les divergences de vue des auteurs anciens sur la question des albuminoïdes. Quoi qu'il en soit, les protéiques sont céto-gènes comme les graisses, mais les processus nécessaires à leur transformation en corps acétoniques exigeant le passage préalable par le stade acide gras, sont plus complexes et partant les protéiques sont moins céto-gènes que les graisses.

Ainsi sont seuls céto-gènes les graisses et les protéiques. Et cette action est expliquée de la façon suivante par Samuely pour les graisses : les sucres sont plus oxydables que les graisses; 1 gr. d'oxygène brûle 0 gr. 990 de glucose et 0 gr. 345 de graisse. Or, l'organisme semble toujours travailler le plus économiquement possible, obéir à la loi du moindre effort. Lorsqu'il n'aura plus de sucre à brûler, il brûlera les graisses, mais celles à poids moléculaires élevés, de façon à se procurer « le plus d'atomes de carbone dans le temps le plus court », et il abandonne une substance aussi pauvre en oxyde de carbone que l'acide β oxybutyrique formé aux dépens de l'acide butyrique ou de ses voisins, et celui-ci se trouve éliminé. L'organisme agit ainsi parce que son pouvoir oxydant à l'égard des graisses a diminué. Les physiologistes nous ont montré, en effet, que les hydrates de carbone étaient nécessaires à l'oxydation de la graisse « de la même manière que le petit bois est indispensable pour allumer les grosses bûches » (Lépine), ce que Rosenfeld résumait « les graisses brûlent au feu des hydrates de carbone ». Ce qui constitue enfin la théorie de Naunyn ou de l'oxydation secondaire.

Ainsi, l'organisme privé de sucre emploiera en abondance les graisses, et les emploiera mal, parce qu'il veut aller vite, et parce que n'ayant plus de sucre il ne peut plus les oxyder comme avant. Il laissera donc échapper des déchets qui seront l'origine de l'acide β oxybutyrique en passant par l'acide butyrique. Aussi tout corps anti-kétogène sera celui qui, brûlant facilement, épargnera le carbone des acides gras : ainsi l'alcool. Les corps acétoniques se forment normalement dans l'organisme, puisqu'il y a toujours consommation des corps gras, mais en quantité moindre, parce que cette consommation est plus parfaite, et aussi parce qu'à mesure de leur formation, l'organisme riche en sucre peut les oxyder. Quand l'acide β oxybutyrique se forme, l'organisme le transforme en acide acétyl-acétique, puis en acétone, et finalement oxyde celui-ci en grande partie; le peu qui passe est encore arrêté par le foie, comme nous le verrons tout à l'heure, et enfin ce qui aura résisté formera l'acétonurie physiologique.

Quand l'organisme sera privé de sucre, il consommera beaucoup de graisses et les consommera mal, d'où formation énorme d'acide β oxybutyrique; il oxydera mal celui-ci, d'où son apparition dans l'urine avec l'acide acétyl-acétique. Enfin, son foie privé de sucre n'arrêtera plus les corps acétoniques. Ceci nous montre pourquoi le sucre est antikétogène. Parce qu'il épargne la consommation des graisses, parce qu'il permet une oxydation facile et complète de celles-ci, parce qu'il oxyde les corps acétoniques, parce que, par sa présence dans le foie, il donne à celui-ci le pouvoir de les détruire.

Ce rôle antikétogène est prouvé par l'expérience sui-

vante due à Geelmuyden. Cet auteur injecte sous la peau d'un animal normal de l'acide acétyl-acétique. Il en retrouve une certaine quantité dans les urines. Il renouvelle la même expérience en injectant simultanément une certaine quantité de sucre et ne retrouve plus d'acide acétyl-acétique dans les urines. Le sucre est donc nécessaire à l'organisme pour oxyder l'acide.

CHAPITRE III

Formation, Destruction et Elimination des Corps acétoniques.

FORMATION ET DESTRUCTION. — Nous avons un dernier problème à envisager : l'organisme tout entier fabrique-t-il et détruit-il les corps acétoniques, ou bien a-t-il dévolu à certains organes un rôle prépondérant ?

LE FOIE DÉTRUIT LES CORPS ACÉTONIQUES. — Au point de vue de l'importance de son rôle dans le métabolisme des corps acétoniques, le foie vient en tête. Roger, dans sa thèse inaugurale de 1887, et dans ses travaux ultérieurs, avait insisté sur le rôle antitoxique du foie, pour l'acétone entre autres. Injectant ce corps comparativement dans une veine périphérique et dans la veine porte, il obtenait :

Titre centesimal de la solution	Dose mortelle par kilo d'animal		Rapport entre les toxicités suivant la voie d'injection
	Inj. v. périph.	Inj. v. porte	
20	6,94	6,96	1,21

Ce qui prouve que le foie diminue la toxicité de l'acétone injectée, la détruit en partie. Philippe, dans sa thèse

(Lyon, 1911), relate l'observation suivante, qui est intéressante, quoique n'ayant qu'une valeur relative :

V. B., 59 ans, manoeuvre. Salle St-Augustin, n° 10. Tuberculose pulmonaire à marche chronique. Acétonurie.

A l'autopsie, l'examen du sang a donné :

Sang veine, sus hépatique	acétone	0
azygos	»	0
veine porte	»	traces
veine cave	»	0

Et il conclut : « Observation intéressante parce qu'il semble en résulter que le foie s'oppose au passage de l'acétone dans la circulation générale. »

Le foie détruit donc en partie l'acétone qui le traverse. Les auteurs qui ont serré le problème de plus près ont surtout cherché le mécanisme de ce processus. Les premières recherches avaient montré que le foie transforme facilement l'acide acétyl-acétique en acétone et le détruisait, alors que son action sur l'acétone était moindre. Roger montra de même que le pouvoir destructeur du foie à l'égard des poisons variait comparativement à sa richesse en glycogène. C'est ainsi qu'il observa une diminution du pouvoir antitoxique chez les animaux soumis au jeûne, chez ceux dont le glycogène avait disparu par suite de la ligature du cholédoque, de la section des pneumogastriques au niveau du cou, de l'empoisonnement par le phosphore. Réciproquement, en stimulant le foie par injection d'éther dans une branche de la veine porte, on voit s'exalter ce pouvoir protecteur. Roger est allé jusqu'à se demander si le glycogène ne remplit pas un rôle

protecteur en contractant avec les substances toxiques des combinaisons nouvelles, qui les rendent inoffensives.

L'école allemande posa une autre question : le pouvoir destructeur doit-il être rapporté à l'activité des cellules vivantes du parenchyme hépatique, et a-t-il pour condition l'intégrité de ces cellules, ou, au contraire, peut-on rapporter cette action à une diastase isolable présente dans les extraits du foie. Léo Pollack, en 1907, avait déjà vu, qu'en mettant à digérer de l'acétyl-acétate de soude avec du sérum sanguin ou des extraits d'organes, on avait une rapide destruction de ce sel avec dégagement d'acide carbonique et formation d'acétone. En recherchant la nature de cette substance, Pollack vit qu'elle était organique, non dialysable, mais qu'elle résistait à la chaleur et ne semblait pas être un ferment. Embden et Michaud vérifièrent cette destruction d'acide acétyl-acétique et d'acétone par le foie et les extraits d'organe, et ils virent que ce pouvoir destructeur appartenait surtout au foie et un peu au muscle et au rein. Ils montrent en outre que ce pouvoir est le même in vitro, avec les extraits de foie et d'organe du chien, rendu diabétique par dépancréatization ou par la phloridzine, qu'avec les extraits d'animaux sains.

Wakeman et Dakin montrent qu'en laissant au contact du tissu hépatique ou des extraits de foie débarrassés de tout élément organisé de l'oxybutyrate de sodium, il y a formation d'acide acétyl-acétique et d'acétone. D'après ces auteurs, il y aurait dans le foie un ferment qu'ils ont appelé « β oxybutyrase », qui détruit l'acide acétyl-acétique et l'acétone, donnant de l'acide acétique et carbonique dans leurs produits de destruction. Cette diastase

est sensible à la chaleur, la présence du sang ne favorise pas son action, pas plus que le passage d'un courant d'air.

Elle peut être extraite des cellules par l'eau : après centrifugation, précipitation par le sulfate d'ammoniaque et redissolution du précipité dans l'eau, on obtient une solution ne contenant pas de cellules et toujours active sur l'acide β oxybutyrique.

Ainsi le foie forme de l'acide acétyl-acétique aux dépens de l'acide oxybutyrique. Pour Blum, cette action serait réversible, et le foie pourrait donner naissance à de l'acide β oxybutyrique aux dépens de l'acide acétyl-acétique. Les travaux récents de Dakin et Wakeman confirment cette hypothèse. Normalement, le foie formerait l'acide β oxybutyrique aux dépense de l'acide acétyl-acétique. Et, pour Blum, tout ce qui provoque une lésion du foie (narcose chloroformique, intoxication phosphorique) occasionne une transformation de l'acide β oxybutyrique en acide acétyl-acétique.

Quoi qu'il en soit, cette action semble due à un ferment contenu dans les cellules. Il est probable que le glycogène servant à la dépense énergétique du foie apporte sa contribution à cette action par excrétion, ou du pouvoir de la diastase, ou de la formation de cette diastase.

LE FOIE FORME LES CORPS ACÉTONIQUES. — Mais si le foie est destructeur des corps acétoniques, il est aussi formateur de ces corps. C'est ce qu'ont montré les circulations artificielles de cet organe, et les macérations de tissu hépatique entre les mains de Friedmann, Embden, Engel, Wakeman, etc. Tout d'abord, le foie forme, aux

dépens de l'oxybutyrate de soude, de l'acide acétyl-acétique et de l'acétone; ainsi Wakeman et Dakin, par l'action de 100 granmes de foie sur 0 gr. 6 d'acide β oxybutyrique obtiennent 60 milligrammes d'acide acétyl-acétique. La circulation dans le foie d'un sang chargé d'acide β oxybutyrique transforme ce corps en acétone. La circulation artificielle d'un foie de chien avec du sang de chien ou de bœuf donne, comme Embden et Wirth l'ont obtenu, de l'acide acétyl-acétique, et si l'on ajoute au sang circulant certaines acides gras, ou certains acides aminés, tels que iso-valérianique, n-caproïque, tyrosine, leucine, on constate que la formation d'acide acétyl-acétique s'augmente proportionnellement à la quantité de ces corps introduite. Aussi Embden et Almagia, en faisant passer 1.600 cc. de sang dans un foie pendant 90 minutes, obtiennent 12 milligrammes d'acétone par litre. Si l'on ajoute au sang circulant 6 grammes de leucine active par litre, on a, dans les mêmes conditions, 93 milligrammes d'acétone par litre.

Cette formation est beaucoup plus intense, comme l'ont vu Embden et Lattés, avec le foie du chien rendu diabétique par dépancréatisation ou par la phloridzine qu'avec le foie des animaux normaux. Par exemple, dans les conditions expérimentales ou le foie normal donne entre 12 ou 27 milligrammes d'acétone, on obtient avec le foie de l'animal rendu diabétique 131 milligrammes d'acétone par litre de liquide circulant. Comme le foie et le muscle du chien rendu diabétique n'ont pas un pouvoir destructeur des corps acétoniques inférieur à ce qu'il est normalement, ainsi que nous l'avons vu plus haut, Embden et Michaud émettent l'hypothèse « que la plus grande

excrétion d'acide acétyl-acétique dans l'organisme diabétique est provoquée non pas par une destruction moindre, mais pas une surproduction de ce produit ».

Mais, d'autre part, on peut empêcher cette formation d'acide acétyl-acétique en ajoutant en outre au liquide circulant d'autres corps qui ne forment pas de l'acide acétyl-acétique, tels que les acides *n* valérianique, α amino, *n* caproïque, isobutylacétique, Ceci a été nié par Griesbach. Il est particulièrement intéressant de constater que l'addition d'acide valérianique normal empêche dans le foie la production d'acide acétyl-acétique aux dépens de l'acide iso-valérianique. Pour expliquer ce fait, les auteurs supposent que le foie brûle plus facilement le premier corps que le second et que, dans ce cas, il n'attaque pas le second. C'est l'explication de l'action des corps antikétogènes. De plus, ces auteurs ont étudié l'influence de la richesse du foie en glycogène sur la formation d'acide acétyl-acétique, et ils ont observé qu'un foie riche en glycogène fabrique moins d'acide acétyl-acétique à partir de l'acide iso-valérianique, qu'un foie pauvre. Il est évident que, dans ce cas comme dans le précédent, le foie brûle son glycogène plus facilement que l'acide isovalérianique et que d'autre part la présence du glycogène exalte son pouvoir diastasique destructeur d'acide acétyl-acétique formé aux dépens de ce dernier acide.

Ainsi, normalement, le foie est le grand destructeur des corps acétoniques formés dans l'organisme. Mais, quand il ne contient plus de glycogène, ou qu'il ne peut plus l'utiliser, il forme les corps acétoniques aux dépens des matériaux qu'il reçoit du tube digestif, — corps gras, acides aminés.

ROLE DU MUSCLE. — Le muscle est un organe qui contient aussi du glycogène, qui sait l'utiliser et, comme nous l'avons vu plus haut, transforme les graisses et s'en sert pour son travail. Le muscle doit donc être formateur de corps acétoniques; son rôle destructeur n'a jamais été recherché. Il est probable qu'il n'en a pas.

ROLE DU TUBE DIGESTIF. — A côté du foie et du muscle, il nous faut dire quelques mots du tube digestif. Jadis, on lui a fait jouer un rôle considérable dans l'origine de l'acétone, et même à l'heure actuelle, il semble qu'on ne doive pas le négliger absolument.

Kaulisch donnait à l'estomac le principal rôle dans l'acétonurie. Il pensait, en effet, à une fermentation anormale des sucres dans ce viscère et voyait là l'origine de l'acétone. D'autres auteurs, comme Lorenz, admettaient au contraire l'intestin comme le lieu des transformations qui donnaient naissance à l'acétone. Litten décrit le coma dyspeptique semblable au coma diabétique avec acétonurie; Klemperer trouve de l'acide β oxybutyrique dans le cancer de l'estomac. Romme accuse les microorganismes du tube digestif. Baginski précise et, étudiant la question à propos des vomissements avec acétonémie, déclare que l'acétone formé provient du sucre de lait, sous l'influence du bactérium lactis aérogènes. Vergely émet à peu près la même hypothèse.

Ainsi, tous ces auteurs font du tube digestif un simple réservoir où le jeu des fermentations formerait de l'acétone aux dépens des aliments. La chose en soi est possible, nous avons vu que les fermentations peuvent donner de l'acétone, et il est probable que l'acétone contenu dans

les vomissements des enfants, présentant le syndrome vomissements avec acétonémie peut pour une part avoir cette origine.

Mais le tube digestif joue, croyons-nous, un rôle plus direct, qui est prouvé par les deux expériences suivantes que nous avons faites avec MM. Bonnamour et Imbert :

EXPÉRIENCE I

On prend un chien en pleine digestion et on le sacrifie ; on met diverses portions du tube digestif à macérer vingt-quatre heures dans du sérum physiologique après lavage abondant à l'eau stérilisée et on obtient :

Estomac	Réaction Legal-Imbert	négative
Duodénum	»	nette
Jejunum	»	très nette
Cæcum, côlon	»	très faible
Rectum	»	négative

La muqueuse intestinale contient donc des corps acétoniques, qu'elle a probablement formés aux dépens des matériaux gras et protéiques qu'elle absorbe.

EXPÉRIENCE II.

Un chien à jeûn est sacrifié. On recueille ses organes, on les lave et on recherche l'acétone par distillation du sérum

physiologique dans lequel ils ont macéré quarante-huit heures, ainsi que dans le sang recueilli aussitôt après la mort.

	Acétone		Acétone
Estomac	traces	sang veine cave sup.	0
Duodénum	réaction très nette	» v. sus-hépat.	nette
Gros intestin	0	» v. porte	0
Foie	» très nette	aorte	0
Pancréas	traces		
Rate	» nette		

Ces deux expériences prouvent que l'on rencontre l'acétone un peu partout dans l'organisme, mais surtout dans le tube digestif et dans sa portion active (estomac, duodénum).

Ainsi donc, l'intestin formerait directement de l'acétone aux dépens des graisses qu'il transforme très probablement.

ROLE DES PARATHYROÏDES. — Enfin, un dernier organe joue un rôle qui semble considérable, d'après les travaux de Louis Morel sur l'acidose parathyroïprive : ce sont les parathyroïdes. Cet auteur a remarqué que les chiens parathyroïdectomisés présentaient de l'acide diacétique dans leur urine et mouraient en quelques jours ; que cette mort était plus précoce après injection d'acide β oxybutyrique et, au contraire, retardée après injection de bicarbonate de soude ou d'alcool éthylique. Il conclut donc :

1° La parathyroïdectomie a pour conséquence l'acidose.

2° Les facteurs qui favorisent ou qui entravent le développement de l'acidose précipitent ou ralentissent l'évolution de l'état parathyroïprive vers le terme fatal.

3° Il y a un rapport étroit entre le degré d'acidose et la survie des carnivores parathyroïdectomisés.

4° L'ablation des parathyroïdes entraîne la déchéance des fonctions antitoxiques du foie, qui laisse passer les corps acétoniques qu'il détient normalement.

L'ablation des autres glandes vasculaires sanguines ne pourrait-elle pas amener aussi la production d'acidose ?

On a beaucoup discuté sur le rôle du système nerveux dans l'acidose, mais les expériences sont toutes contradictoires.

Ainsi donc, le grand facteur de l'acidose est le foie. Le muscle et le tube digestif interviennent à un degré moindre; quant aux parathyroïdes, elle ne feraient que servir au maintien du rôle antitoxique du foie, par un mécanisme inconnu.

ELIMINATION DES CORPS ACÉTONIQUES. — Les corps acétoniques s'éliminent par trois voies principales : le rein, le poumon, l'estomac. Le rôle éliminateur du rein est considérable; tant qu'il fonctionne bien, l'organisme se libère des poisons qu'il fabrique et ne s'intoxique pas. S'il se ferme, les corps acétoniques s'accumulent dans l'organisme et l'intoxiquent. Leur passage à travers le rein lèse cet organe, déterminant des lésions décrites par Ebstein, Buhl, Armanini; pour ce dernier auteur, il s'agit d'un gonflement de l'épithélium rénal localisé aux deux branches de Henlé.

Après le rein, le poumon élimine l'acétone. Lambling estime que normalement l'air expiré contient 30 à 80 milligrammes d'acétone par vingt-quatre heures. On connaît l'odeur d'acétone de l'haleine des diabétiques menacés de

coma. Le poumon ne serait pas seulement éliminateur. Les travaux de Roger, Boeri, Giurana, Cafiero, l'ont élevé au rang d'organe antitoxique; il pourrait donc détruire une partie de l'acétone du sang circulant.

L'estomac et la muqueuse intestinale, dont le rôle éliminateur a été démontré pour divers poisons par Alt, Fillelsne, Binet, Gaule, Lépine, Tauber, peut servir de voie de décharge pour l'évacuation des poisons acétoniques et les vomissements acétoniques sont une preuve de cette fonction.

Enfin, les glandes salivaires peuvent être un émonctoire important d'acétone. En effet, Ferrannini, injectant de l'acétone à un lapin par voie hypodermique, retrouva dans la salive de cet animal de l'acétone en quantité notable.

CHAPITRE IV

De la toxicité des Corps acétoniques. De leur action sur l'organisme.

TOXICITÉ. — La présence dans le sang et dans l'urine des corps acétoniques entraîne un autre problème : ces corps agissent-ils sur l'organisme par leur toxicité, ou bien ne sont-ils que les témoins d'un processus pathologique ? Leur présence ne suffit pas à expliquer les troubles profonds de l'organisme dans les cas où on les trouve en abondance : dans les vomissements avec acétonémie, par exemple, et surtout dans le coma diabétique. Pour résoudre ce problème il fallait d'abord étudier la toxicité de ces corps. C'est ce qui a été fait depuis longtemps et tout d'abord pour l'acétone.

Kussmaul le premier, en 1874, avait établi son action toxique et la production de coma sous l'influence de son absorption. Dujardin-Beaumetz et Audigé, en 1879, dans leurs recherches expérimentales sur la puissance toxique des alcools, avaient étudié cette action. Tappeiner la résume ainsi :

« L'action de l'acétone sur l'organisme animal présente deux phases : la première phase ou phase d'excitation, est caractérisée par l'élévation de la tension sanguine et

par une fréquence plus grande du pouls et des mouvements respiratoires. Pendant la deuxième phase ou phase de dépression, survient une asthénie complète, de la faiblesse musculaire, abolition des réflexes, abaissement de la pression sanguine, la respiration et le pouls diminuent de fréquence, et la température baisse d'une façon continue jusqu'à la mort qui arrive par paralysie de la respiration. » En somme, phénomènes analogues à ceux que produisent les diverses anesthésies. Ces auteurs évaluaient la dose toxique d'acétone chez le chien à 5 grammes par kilo d'animal, et Ogier à 4 grammes par kilo chez l'homme. Desgrez a repris l'étude de la toxicité des corps acétoniques, et, prenant comme sujet d'expérience le lapin, il a montré que chez celui-ci la dose mortelle par kilo d'animal était :

Acétone	4 gr. 455
Acide acétyl-acétique	2 gr. 174
Acide β oxybutyrique	1 gr. 590

La faible toxicité de l'acétone par rapport aux deux autres corps a fait rejeter sur ceux-ci le rôle toxique dans l'acétonémie. Prévost et Binet, les premiers, montrent que l'acide acétyl-acétique n'est pas doué d'une toxicité considérable. L'acide β oxybutyrique, quoique plus toxique, est encore bien supporté par l'organisme humain. Vergely a noté chez les enfants l'excrétion journalière de 5 grammes d'acétone et de 7 grammes d'acide β oxybutyrique, de 10 grammes d'acétone et de 6 gr. 87 d'acide β oxybutyrique et même de 11 grammes d'acétone et de 8 gr. 50 d'acide β oxybutyrique. Magnus Lévy déclare

qu'il en faudrait 160 à 300 gr. pour donner des symptômes d'intoxication acide à un homme de poids moyen. Il a suivi l'élimination de ce corps chez quelques malades; l'un d'eux, pendant plusieurs semaines, élimina 50 grammes par jour d'acide β oxybutyrique; chez un enfant de 13 ans qui guérit, l'urine, en quatre jours, renferma 415 grammes de corps acétoniques. Lambling, dans un cas de coma diabétique, a trouvé que le malade avait rejeté plus de 400 grammes de produits acétoniques. Dans un cas étudié par Schwartz, le malade éliminait par jour 2 gr. 94 d'acétone, 8 gr. 35 d'acide acétyl-acétique et 7 gr. 91 d'acide β oxybutyrique. On voit donc que l'organisme arrive à fabriquer des quantités vraiment considérables de corps acétoniques sans en éprouver de troubles rapidement graves.

Ingérés, ces corps ne produisent guère de troubles. Chez un chien de 7 kilos, dépancréatisé, Minkowski fait ingérer 9 grammes d'oxybutyrate de Na dissous dans 100 cc. d'eau. L'animal a une acétonurie intense et n'éprouve aucun trouble. D'autres auteurs ont fait ingérer ces corps à des individus sains ou diabétiques sans grand inconvénient. C'est ainsi que Sternberg a fait prendre pendant cinq jours 5 grammes d'acide β oxybutyrique à une femme neurasthénique sans produire de malaise. Un diabétique qui en ingéra 10 grammes, deux jours de suite, n'eut aucun accident (Lépine). Frerichs a fait ingérer à des sujets sains jusqu'à 40 grammes d'acide acétyl-acétique sans provoquer d'autres symptômes que l'acétonurie et l'odeur de l'haleine.

Donc, tant que l'organisme peut éliminer ses corps acétoniques ou neutraliser leurs effets, il n'éprouve au-

cun dommage, car l'organisme sain procède, pour se défendre contre les corps acétoniques, de plusieurs façons. Il a d'abord ses glandes antitoxiques, foie, parathyroïdes, dont nous avons montré précédemment le rôle. Aussi les individus atteints d'affections hépatiques supportent-ils moins bien l'ingestion d'acétone (Dreschfeld). Ensuite, il agit sur les corps acétoniques en les transformant de façon à n'éliminer que les moins toxiques. C'est ce que prouve l'expérience suivante empruntée à Violle :

EXPÉRIENCE

Un lapin de 2 kil. 300 reçoit 3 gr. 5 d'acide β oxybutyrique en 30 cc. de sérum artificiel tiède injecté en huit minutes. Cinq minutes après l'injection, il émet des urines acides dans lesquelles on pouvait déceler la présence de l'acide acétyl-acétique. L'organisme avait rapidement transformé par oxydation l'acide β oxybutyrique en grande partie en acide acétyl-acétique.

Le troisième moyen de défense de l'organisme est la production d'ammoniaque. L'acétonurie s'accompagne, en effet, d'une augmentation de l'azote ammoniacal, qui a pour but de combattre l'acidité de l'organisme.

ACTION DANS LE COMA DIABÉTIQUE. — Ainsi normalement les corps acétoniques oxydés, neutralisés par l'organisme sont éliminés par l'émonctoire rénal, mais que celui-ci vienne à se fermer, comme on le constate à la veille du coma diabétique, ces corps vont s'accumuler dans l'organisme et l'intoxiquer. Mais peuvent-ils à eux seuls ex-

pliquer l'intoxication du coma diabétique ? Une expérience du professeur Hugounenq semble prouver le contraire. Neutralisant *in vitro* l'urine retirée par ponction de la vessie d'un diabétique en plein coma, il l'injecte à un lapin et constate qu'elle n'a perdu par neutralisation que les deux tiers de sa toxicité; un tiers ne ressort pas de l'acidité. D'ailleurs, ce même auteur a attiré l'attention sur ce fait que dans le coma diabétique la présence de l'acide β oxybutyrique n'est constante ni dans le sang, ni dans l'urine. Ainsi donc, leur présence et leur toxicité ne créent pas le coma et celui-ci peut exister sans eux ou avec des doses extrêmement faibles de ces corps.

Faudrait-il admettre avec Sternberg que le vrai corps toxique est l'acide amino-butyrique, produit de dédoublement des corps albuminoïdes, qui par simple hydratation donne de l'acide β oxybutyrique. La question n'est pas encore tranchée. Cet acide n'a pas toujours été trouvé. Les derniers travaux de MM. les professeurs Hugounenq et Morel ont attiré l'attention sur d'autres produits venant de la désintégration des protéiques, les polypeptéïdes, véritables poisons, peptotoxines, dont les injections expérimentales créent une intoxication ressemblant au coma diabétique, et les conclusions du rapport de MM. Hugounenq et Morel au récent Congrès de médecine sont à retenir : « Là glycosurie et l'acétonurie ne résument pas la pathogénie du coma diabétique; les modalités de l'azoturie ont, à nos yeux, une autre importance. C'est un territoire inconnu où il convient de faire porter l'effort de la recherche, et nombreux sont les indices qui autorisent dans cette voie l'espoir de la solution. »

Tout ce que l'on peut dire comme conclusions à l'heure

actuelle c'est que les corps acétoniques à eux seuls n'expliquent pas la pathogénie du coma diabétique. Toutefois leur toxicité intervient du moins en partie; la preuve en est dans les bons effets de la méthode de M. le professeur Lépine : injection de bicarbonate de soude à hautes doses chez les diabétiques en coma ou en imminence de coma.

CHAPITRE V

Conséquences cliniques et thérapeutiques des données récentes sur l'acétonurie

Nous ne voulons pas entrer ici dans des détails trop nombreux. Un tel sujet mériterait une longue expérience clinique et tel n'est pas notre cas. Nous voulons seulement, en quelques mots, donner les indications générales, d'ordre clinique et thérapeutique, que les travaux récents permettent de tirer de l'acétonurie.

L'acétonurie en dehors du diabète. — En dehors du diabète, l'acétonurie, par sa banalité, ne pourra servir ni au diagnostic, ni au traitement. Le clinicien trouvant dans l'urine de son malade de l'acétone devra d'abord songer à l'inanition, hydrocarbonée surtout. Si cette seule cause ne peut être accusée, qu'il songe à l'insuffisance hépatique et qu'il la recherche par ses autres signes. Au point de vue pronostic, l'acétonurie par elle-même ne le complique nullement. Comme indications thérapeutiques : combattre le jeûne hydrocarboné, l'insuffisance hépatique, rétablir la diurèse et veiller au bon fonctionnement du tube digestif, les auto-intoxications d'origine intestinale conditionnant souvent la défaillance du

foie. Donc, régime lacté, lactose dont le rôle antikétogène et diurétique peut être utilisé, et enfin purgation et antiseptie intestinale.

L'acétonurie chez les diabétiques. — Quand, chez un diabétique, l'examen de l'urine décèlera la présence d'un des corps acétoniques, quel diagnostic faudra-t-il porter; le pronostic de l'affection sera-t-il aggravé; devrons-nous tirer de la présence de ce corps des conséquences pour le régime du malade ou la thérapeutique à lui appliquer? C'est à ces questions que nous allons essayer de répondre en nous appuyant sur les travaux les plus récents.

VALEUR AU POINT DE VUE DU DIAGNOSTIC ET DU PRONOSTIC.
— Quoique les travaux modernes aient réduit la valeur des corps acétoniques, au point de vue de leur rôle toxique dans le coma diabétique, il n'en reste pas moins vrai qu'en présence d'un diabétique dont l'haleine aura l'odeur d'acétone, et dont l'urine contiendra des corps acétoniques, il faudra diagnostiquer le coma diabétique imminent. Ce coma sera encore plus imminent si le sang et le liquide céphalo-rachidien de ce malade contiennent des corps acétoniques. Car, si les corps acétoniques ne sont peut-être pas seuls à incriminer dans l'intoxication comateuse du diabétique, ils représentent du moins des déchets anormaux du métabolisme des graisses et des protéiques, et par conséquent un trouble dans les échanges de ces corps dans l'organisme; c'est de ce trouble que résulte le ou les corps encore inconnus qui sont les véritables facteurs du coma diabétique.

Donc, la présence des corps acétoniques dans l'urine

permet de porter le diagnostic de coma plus ou moins imminent, et par cela même aggrave le pronostic du diabète.

RÉGIME. — Pour prévenir le coma, ou mieux pour éviter la production des corps acétoniques, le diabétique doit-il suivre un régime spécial et lequel ? La réponse est facile au point de vue théorique. Le diabétique doit suivre un régime non cétogène ou antikétogène. Nous avons vu, au cours des chapitres précédents, que les sucres étaient antikétogènes, certaines graisses et certains protéiques non kétogènes. Voilà les corps qui devront faire partie du régime du diabétique.

Les sucres. — Pour les sucres, la question se complique de la présence de la glycosurie chez le diabétique. A priori, il paraît irrationnel de donner du sucre à un malade qui a de l'hyperglycémie et de la glycosurie, mais nous savons que la suppression absolue d'aliments sucrés amène le coma chez le diabétique.

Que faudra-t-il faire ? Il faudra se rappeler qu'il n'y a pas un diabète, mais des diabétiques, et que tous les diabétiques ne se ressemblent pas. Que tous n'ont pas perdu au même degré le pouvoir d'utiliser les hydrocarbures, et que toujours, plus ou moins, une partie du sucre que l'on donne à ces malades est consommée par leur organisme. Si l'on veut être rationnel, il faudra chercher par tâtonnement, pour un malade donné, quelle est la valeur de son coefficient d'utilisation du sucre. La chose pourra être faite assez simplement. Etant donnée la valeur de la glycosurie de ce malade, doser exacte-

ment les hydrocarbures de ses ingesta, et noter l'augmentation de la glycosurie. On peut dire que cette recherche n'a qu'une valeur très relative, car le sucre du diabétique peut provenir aussi des protéiques et des graisses de son organisme ou de ceux qu'il a ingérés. Mais cette origine n'est pas démontrée. Et, d'ailleurs, l'approximation que l'on obtient peut suffire en pratique.

Ainsi donc, sachant ce qu'un malade consomme de sucre, combien faudra-t-il lui en donner et lesquels ? Pour la quantité, l'expérience a montré qu'on ne doit pas dépasser des doses journalières de 50 grammes. On peut donner les diverses farines, avoine (von Noorden-Lauritzen), froment (Westenrijk, de Lampe, Blum), que l'on donne sous forme de soupe. Naunyn recommande le lait, que les diabétiques supportent bien en général. Von Noorden, Blum préconisent le lévulose. Le glucose paraît exercer une action toxique sur l'organisme diabétique; il est donc à rejeter.

Acides glutarique, gluconique. — Ces deux corps, employés surtout au moment du coma, n'ont pas justifié les espérances que l'on fondait sur eux. L'acide glutarique, que Blum et Baer ont employé sous forme de glutarate de sodium en injections sous-cutanées, a donné des résultats contradictoires. Quant à l'acide glyconique, que Schwartz employait en injections intra-veineuses, à la dose de 70 grammes pour 500 cc. de sérum physiologique, il n'a pas donné de résultats bien probants.

Alcool. — Bénédict et Torok, Neubauer ont montré que l'alcool diminue quelquefois l'acidose; or, comme

c'est un aliment fournissant un nombre de calories élevé et d'une combustion facile, il est à recommander chez les diabétiques.

Les graisses. — Faut-il donner des graisses aux diabétiques ? En 1899, M. le professeur Lépine, dans son livre : *Le diabète et son traitement*, disait : « Il faut recommander la graisse dans le régime des diabétiques en quantité aussi abondante que le permet l'état des voies digestives. Elle a pour eux de grands avantages, puisque, à poids égal, elle dégage environ un tiers de plus de calories que la viande et que les hydrates de carbone. Elle met de plus, obstacle à la désassimilation des matériaux albuminoïdes. Enfin, depuis les observations concordantes de Contani, Ebstein, von Mering, etc., elle n'augmente pas, chez le diabétique, la glycosurie. » Mais, depuis 1899, les travaux allemands ont montré le rôle éminemment céto-gène des graisses et de prime abord il semblerait que leur suppression pure et simple s'impose. On peut pourtant donner des corps gras aux diabétiques, et cela de deux façons : ou bien en ne leur donnant que des graisses à acides gras non céto-gènes, comme certains fromages qui renferment de l'acide propionique et valérique normal; ou mieux encore, en adoptant la solution élégante de MM. Maignon et F. Arloing.

M. Maignon, après de longues et patientes recherches sur la formation du glycogène aux dépens des graisses de l'organisme ou de l'alimentation, et après avoir montré que l'ingestion des graisses n'augmentait par la glycosurie chez le diabétique, eut l'idée, avec M. F. Arloing, d'appliquer le régime gras aux diabétiques. A cet effet,

il s'arrêta à une préparation dans laquelle l'huile de sésame est partiellement saponifiée au moyen de 3 cc. de lessive de soude pour 600 grammes d'huile de sésame et 600 grammes d'eau. Par agitation, on obtient une émulsion stable, on décante l'eau qui se sépare après repos et, pour éviter l'irritation de la muqueuse gastrique que produirait une telle préparation, on y ajoute 20 grammes de glycérine neutre. Ce corps connu depuis sous le nom de glycoléane, puis de goléane, donna entre les mains de MM. Maignon et F. Arloing, à la clinique de M. le professeur Teissier, des résultats excellents. Comme ce régime avait l'inconvénient d'amener de l'hyperacidité urinaire et de l'acétonurie, MM. Maignon et F. Arloing administrèrent à leurs malades du bicarbonate de soude, de manière à ramener à son taux normal l'acidité urinaire. L'acétonurie disparut et les malades purent bénéficier du régime gras.

Ainsi donc, les graisses comestibles végétales ou animales, à acides gras cétogènes, comme le beurre, sont à proscrire; seuls doivent entrer dans l'alimentation du diabétique, surtout acétonique, les fromages, l'huile d'olive qui paraît peu cétogène, et enfin la goléane de MM. Maignon et F. Arloing, administrée avec du bicarbonate de soude, selon leur technique.

Les protéiques. — L'utilisation des protéiques peut se faire en quantité plus abondante et avec un choix plus grand, car les aliments protéiques contenant des albumines antikétogènes sont nombreux. M. Henri Labbé indique comme albumines antikétogènes (Rapport de M. Marcel Labbé au Congrès de médecine de Lyon, 1911) : l'al-

lumine de l'œuf, la légumine des légumes secs, la globuline du soja, la gliadine et le gluten du blé, la zéine du maïs, l'hordéine de l'orge, l'avenine de l'avoine, la fibrine. Il ressort de cette énumération que d'une manière générale les albuminoïdes empruntés aux œufs, aux céréales, aux légumes sont antikétogènes. Les céréales seront donc surtout indiquées en raison de leurs albuminoïdes non céto-gènes et de leur richesse en hydrocarbonés. Ce qui justifie une fois de plus le régime des céréales, sur lequel M. le professeur Pic a si souvent attiré l'attention.

TRAITEMENT. — Lorsque le malade arrive au coma, soit grâce à un mauvais régime, soit pour toute autre cause, que faut-il lui faire ? La question est délicate et n'intéresse plus les corps acétoniques seuls. Nous pouvons dire tout de même que divers traitements ont été institués dans le coma diabétique, soit pour neutraliser les corps acétoniques, soit pour empêcher leur formation. Le traitement du professeur Lépine, bicarbonate de soude à hautes doses, vise au premier but. Ce bicarbonate, administré par la bouche, par la voie rectale ou intra-veineuse, semble donner des résultats excellents avant l'installation du coma; ces résultats paraissent plus aléatoires lorsque le coma est installé. L'emploi des sucres répond au second but. Ces sucres ont été employés par la bouche, le rectum, en injections dans les veines. On a employé le lévulose : 150 grammes pour un lavement (Bailin), 1 à 2 litres de solution à 10 p. 100 en injections intra-veineuses (von Noorden). Umber a associé le lévulose au bicarbonate de soude. Lévulose 25 gr., bicarbonate de soude 25 gr., sérum physiologique 500 cc.

Le glucose paraît devoir être rejeté.

Mais, dans le coma diabétique, combattre l'acidose ou la production des corps acétoniques n'est pas tout. Il faut encore déboucher le rein, traiter la défaillance cardiaque et vaso-motrice; mais ces considérations thérapeutiques, qui demanderaient de longs développements, sortent du cadre de notre sujet.

CONCLUSIONS

I. — L'acétonurie se rencontre dans le diabète et dans un certain nombre d'affections (maladies infectieuses et troubles gastro-intestinaux). Elle est liée à l'inanition hydrocarbonée et à un certain degré d'insuffisance hépatique.

II. — Les corps acétoniques dérivent des graisses, par l'intermédiaire des acides gras saturés à nombre pair d'atomes de carbone qui s'oxydent, et des acides gras non saturés à nombre impair d'atomes de carbone qui s'hydrolysent. Ils dérivent aussi des albuminoïdes, par l'intermédiaire des acides aminés capables de se transformer en acides gras à nombres pairs d'atomes de carbone.

III. — Les sucres sont antikétogènes, parce qu'ils évitent la consommation des graisses, parce qu'il servent à l'oxydation plus complète et plus facile de celles-ci dans l'organisme, parce que celui-ci ne peut oxyder sans eux les corps acétoniques, enfin parce qu'ils fournissent au foie son glycogène, sans lequel celui-ci ne peut détruire les corps acétoniques.

IV. — Les corps acétoniques sont formés dans l'organisme tout entier et surtout par le foie et le tube digestif. Ils sont détruits presque exclusivement par le foie.

V. — L'intoxication par les corps acétoniques n'explique qu'en partie le coma diabétique. Il faudra y joindre l'insuffisance rénale et peut-être une intoxication plus complexe.

VI. — Les diabétiques ne devons pas être privés de sucres sous menace de coma. Le régime qu'on devra leur faire suivre devra être non cétogène ou antikétogène.

Vu

Vu :

Le Président de la thèse,

Le Doyen,

PIC.

L. HUGOUNENQ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 16 novembre 1911.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- AZÉMAR (L.). — Acétonurie expérimentale. *Comptes rendus de la Société de biologie*, p. 781, 1897.
- ASCOLI et PRETI. — Sur les lois qui relient l'acétonurie à l'alimentation, *Bioch. Zeitschr.*, XXVI, 55, 1910.
- ARLING (F.). — Réflexions sur le mode d'action du régime gras dans le diabète. Mémoires rédigés en l'honneur du professeur R. Lépine. *Revue de médecine*, 1911.
- BEAUVY. — Recherches cliniques sur l'acétonurie en dehors du diabète et de la puerpéralité. *Thèse de Paris*, 1903-1904.
- BLAREZ. — L'urine au point de vue chimique et médical, 1910.
- BLUM. — De l'utilisation des acides gras sur l'organisme et des relations parallèles de l'acétone du corps. *Munch. Médiz., Woch.*, 13 mars 1910.
- BLUM. — Histoire clinique et thérapeutique du coma diabétique. *Congrès français de médecine de Lyon*, 1911.
- BONNAMOUR (S.). — Les relations entre l'acétonurie et la glycosurie. Mémoires rédigés en l'honneur du professeur R. Lépine, *Revue de médecine*, 1911.
- BORCHARDT (L.). — Sur les origines de l'acétone du corps. *Zentralblatt f. d. Phys. und. Path. den Stoffwechsels*, nouv. suite. tome I, p. 129-133, 1906.
- BORDHARDT L. et LANGE (F.). — De l'influence des acides aminés sur l'excrétion de l'acétone du corps. *Hofmeister's Beiträge*, tome IX, p. 116-133, 1906.
- BRÉAUDAT. — Sur un nouveau microbe producteur d'acétone. *Annales de l'Institut Pasteur*, XX, 874, 1906.

- CÉARD. — Essai sur les vomissements avec Acétonurie. *Thèse de Paris*, 1903-1904.
- COURMONT (Paul). — Précis de pathologie générale.
- DAKIN. — Formation dans l'organisme animal d'acide β oxybutyrique. *Journal of Biol. Chem.*, VIII, 97-104, 1910.
- DENIGÉS (G.). — État de l'acétone dans l'urine et réaction de Legal. *Comptes rendus de la Société de biologie*, p. 487, mars 1910.
- Détermination de l'acétone urinaire par distillation. *Ibid.*, p. 489.
- DESGREZ et ADLER. — Contribution à l'étude de la dyscrasie acide. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 16 nov. 1903 et 27 mars 1905.
- DESGREZ et G. SAGGIO. — Sur la nocivité des composés acétoniques. — *Comptes rendus de la Société de biologie*, 12 octobre 1907.
- EMBDEN G. et ALMAGIA. — Sur l'apparition d'une substance volatile formant de l'iodoforme, par circulation dans le foie. *Hofmeister's Beiträge* VI, 2 juillet 1904.
- EMBDEN G., KALBERLAH, SALOMON et SCHMIDT. — Sur la formation d'acétone dans le foie. *Hofmeister's Beiträge* VIII, p. 121-155, 1906.
- EMBDEN G. et LATTÉS. — Sur la formation d'acide acétyl-acétique dans le foie du chien diabétique. *Hofmeister's Beiträge*, t. XI, p. 327-334, 1908.
- EMBDEN G. et ENGEL H. — Sur la formation d'acide acétyl-acétique par circulation dans le foie. *Biochem. Zeitschr.*, XI, 323-326, 1908.
- EMBDEN G. et MICHAUD (L.). — Sur la formation d'acide acétyl-acétique dans le corps des animaux. *Bioch. Zeitschr.*, XI, 332-347 et XIII, 262-266, 1908.
- EMBDEN et WIRTH. — Sur l'empêchement de la formation d'acide acétyl dans le foie. *Bioch. Zeitschr.*, XXVII, 1-9, 1910.
- FERRANNINI ANDREA. — Production et voies d'élimination de l'acétone. Mémoires rédigés en l'honneur du professeur R. Lépine. *Revue de médecine*, 1911.

- FRIEDMANN. — Sur la synthèse de l'acide acétyl-acétique par la circulation du foie. *Hofmeister's Beiträge*, p. 323-326, 1908.
- FRIEDMANF et MASSE. — Sur une nouvelle manière de formation de l'acide β oxybutyrique dans l'organisme animal. *Bioch. Zeitschr.*, XXVII, p. 474, 1910.
- GEELMUYDEN H. CHR. — De la richesse des organes des diabétiques morts de coma, avec contribution à la théorie du métabolisme de l'acétone. *Zeitschr. f. Phys. Chem.*, LVIII, 255-271, 1909.
- GOUGET (A.). — L'acidose et son évaluation clinique. *Presse médicale*, 17 avril 1911.
- GRIESBACH. — Sur la formation d'acide acétyl-acétique dans le foie des chiens rendus diabétiques. *Bioch. Zeitschr.*, XXVII, p. 34-37, 1910.
- GUÉRIN. — Contribution à l'étude des vomissements avec acétonémie chez les enfants. *Thèse de Paris*, 1904-1905.
- GUNNAR FORSSNER. — De l'influence de l'alimentation en corps gras sur la sécrétion de l'acétone du corps. *Skandin. Archiv. f. Phys.*, XXIII, 305-325, 1910.
- HARRIS (A.). — L'acétonurie dans les maladies infectieuses. *The Lancet*, 14 mai 1910.
- HUGOUNENQ (L.). — Précis de chimie biologique. 1897.
Contribution à l'étude du coma diabétique. *Lyon médical*, 3 juin 1900.
- HUGOUNENQ L. et MOREL. — La chimie du coma diabétique. *Congrès français de médecine*, Lyon, 1911.
- IMBERT et BONNAMOUR. — Recherche de l'acétone dans les urines. *Comptes rendus de la Société de biologie*, p. 288, 1909.
- LABBÉ (M.). — Clinique et thérapeutique du coma diabétique. *Congrès de médecine de Lyon*, 1911.
- LABBÉ (M.). — Coma par acidose et abcès du foie. *Presse médicale*, 5 février 1910.
- LABBÉ M. et L. VIOLLE. — La théorie de l'acidose et le coma diabétique. *Presse médicale*, 8 avril 1911.

- LAMBLING. — L'acétonurie à l'état normal et chez le diabétique. *Archives des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition*, tome III, p. 187, 1909.
- Précis de biochimie, 1911.
- R. LÉPINE. — Sur la pathogénie et le traitement du coma diabétique. *Revue de médecine*, 1887.
- Les complications du diabète et leur traitement. *Actualités médicales*, Paris, 1906.
- Le diabète sucré, 1909.
- Esquisse de l'histoire du coma diabétique. *Congrès français de médecine*, Lyon, 1911.
- LÉVY MAGNUS. — Le diabète sucré et son traitement, Berlin, 1909.
- MAUBAN. — Contribution à l'étude de l'acétonurie au point de vue clinique. *Thèse de Paris*, 1905.
- R. MONIMART. — Étude sur la recherche et le dosage de l'acétone urinaire. *Thèse de Lille* (pharmacie), 1906-1907.
- Recherche et dosage de l'acétone dans l'urine. *Écho médical du Nord*, 17 novembre 1907.
- MOREL. — Précis de technique chimique.
- LOUIS MOREL. — Parathyroïdes et acidose. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 2 juin 1911.
- L'acidose parathyroïprive. *Journal de phys. et de path. gén.*, 15 juillet 1911.
- C. MOURIQUAND. — L'acidose. *Progrès médical*, 10 juin 1911.
- Ch. PORCHER et Ch. HERVIEUX. — Sur la caractérisation de l'acétone. *Comptes rendus de la Société de biologie*, 20 avril 1907.
- — A propos de la recherche de l'acétone dans l'urine, *ibid.*, p. 791, 1909.
- PROSKAUER. — L'acétonurie dans la scarlatine. *Archiv. f. Kinderheilk.*, v. 50.
- H. RICHARDIÈRE et S.-A. SICARD. — Diabète. In *Nouveau traité de médecine et de thérapeutique* de Brouardel et Gilbert.
- RICHET. — Dictionnaire de physiologie. Art. acétone.

ROGER. — Physiologie normale et pathologie du foie. *Encyclopédie des aide-mémoire*.

— et GARNIER. — *Revue de médecine*, 1902.

— Fonctions du foie. *Presse médicale*, 10 nov. 1909.

— Digestion et nutrition. Paris, 1910.

SAMUELY. — L'acidose. *Naturwiss. med. Archiv.*, p. 303, 1909.

C. SCHÖFFER. — L'acidose et le mécanisme de formation des corps acétoniques dans l'organisme. *Archives de méd. exp. et d'an. path.*, juillet 1910.

J. TEISSIER. — Sur quelques cas d'acétonurie de l'adulte symptomatique d'un diabète latent. *Lyon médical*, 23 août 1908.

L. VIGNES. — Contribution à l'étude du syndrome à vomissements avec acétonémie. *Thèse de Montpellier*, 1905-1906.

L. VIOLLE. — Recherches expérimentales sur l'acidose. Contribution à l'étude de la pathogénie du coma diabétique. *Thèse de Paris*, mars 1910.

A.-J. WAKEMANN et H. DAKIN. — Sur la décomposition de l'acide β oxybutyrique et de l'acide acétyl-acétique par les diastases du foie. *Journal of. Biol. Chem.*, p. 373, 1909.

— — — Sur la décomposition de l'acide acétyl-acétique par les diastases du foie. *Journal of. Biol. Chem.*, p. 403, août 1910.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.	5
CHAPITRE I. — Les réactifs chimiques des corps acéto- niques	8
L'acétonurie pathologique et physiologique.	14
CHAPITRE II. — Origine chimique des corps acétoniques.	20
CHAPITRE III. — Formation, destruction et élimination des corps acétoniques	33
CHAPITRE IV. — De la toxicité des corps acétoniques, de leur action sur l'organisme	44
CHAPITRE V. — Conséquences cliniques et thérapeuti- ques des données modernes sur l'acétonurie.	50
CONCLUSIONS	59
BIBLIOGRAPHIE	61
